

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/002922



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 50350010WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/002922	International filing date (day/month/year) 20 March 2003 (20.03.2003)	Priority date (day/month/year) 26 March 2002 (26.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 221/20		
Applicant BIOFRONTERA DISCOVERY GMBH		

BEST AVAILABLE COPY

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 October 2003 (16.10.2003)	Date of completion of this report 23 June 2004 (23.06.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/002922

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☐ the international application as originally filed☒ the description:

pages _____ 1-106 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☒ the claims:

pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.☐ filed together with the international application in computer readable form.☐ furnished subsequently to this Authority in written form.☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:☐ the description, pages _____☐ the claims, Nos. _____☐ the drawings, sheets/fig _____5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/002922

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-11 (in part); 12-14

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-11 (in part) are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. 12-14

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

1. The search report was established only for claims 1-11 because no payment was received in response to a request for additional search fees (on the grounds of lack of unity of invention). In consequence, the present examination is likewise restricted to claims 1-11 (PCT Rule 66.1(e)).
2. The description discloses methods whereby, on the fredericamycin structure, R_2 groups can be introduced by oxidation of the pentenyl radical into the ring A via the aldehyde (hydrazines, phosphonium salts, etc.), which groups are equivalent to aldehydes, and whereby similar groups can be bonded to the hydroxymethylene compound after oxidation of the aldehyde to acid or reduction. However, claim 1 is inconsistent therewith in that it relates to a large number of R_2 radicals which clearly cannot be introduced either by the above method or by the methods known from the prior art for derivatising fredericamycin A (for example, aryl radicals, alkyl aryl radicals, heteroaryl radicals, cycloalkyl radicals, all by means of $(CH_2)_r$ bonded radicals, where r is not 0, etc.). In this context, the disclosure in the application is considered inadequate (PCT Article 5). The following examination therefore relates only to compounds that have R_2 radicals which can be produced by the disclosed methods or by the methods known from the prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02922

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	4, 5, 7, 8	YES
	Claims	1-3, 6, 9-11	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Prior art

D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 010, no. 203
(C-360), 16 July 1986 (1986-07-16)
& JP 61 044868 A (SS PHARMACEUT CO LTD),
4 March 1986 (1986-03-04)

D2: US-A-5 166 208 (KELLY THOMAS R ET AL)
24 November 1992 (1992-11-24), cited in the
application

D3: US-A-4 584 377 (ISHIZEKI SEIJI ET AL)
22 April 1986 (1986-04-22), cited in the
application

D4: US-A-4 673 678 (MISRA RENUKA)
16 June 1987 (1987-06-16), cited in the
application

D5: LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES
BY FREDERICAMYCIN A", CANCER CHEMOTHERAPY AND
PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE,
vol. 24, no. 3, 1989, pages 167-171,
XP001087670 ISSN: 0344-5704.

/...

2. Novelty (PCT Article 33(2))

D1 discloses fredericamycin derivatives which are antitumour agents (see compounds I) and which are excluded from claim 1 by a proviso. D2 discloses compounds in which the methoxy group in ring F was replaced by amino or sulpho groups (see for example Table 2). The claims of D2 overlap the present claims, since the definition of R_{14} (see claim 1 of D2) relates to C_1-C_8 -alkyl, whereas only compounds of C_1-C_6 -alkyl are excluded by the proviso. The region of overlap is considered prejudicial to the novelty of the present independent claims 1, 9 and 11. D3 and D4 disclose compounds which come within the scope of the proviso in claim 1 of the present application. D5 relates to the inhibitory effect of fredericamycin A on topoisomerases.

Independent claims 1, 9 and 11 therefore fail to satisfy PCT Article 33(2).

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

The applicant has clearly set out to solve the problem of providing further fredericamycin derivatives that are antitumour agents. To this end, the radicals referred to as R_2 , R_3 and R_7 , in particular, have been modified relative to the natural substance. The described modifications of R_7 are known from D2. Likewise, the hydrogenation of R_2 to the alkyl radical is known from D1 to D4. Neither the synthesised compounds in the examples

/...

given in the description, which compounds are obtained mainly by condensation from aldehyde, nor their antitumour activity is obvious from D1 to D5. Moreover, the claims (in so far as they are clear and can be understood, see Box III) also encompass compounds that are much closer to the prior art than to the disclosed examples (it is noted that the proviso in claim 1 is worded differently for formula Ia and formula Ib, although it is well known from the prior art, for example from D3, that the two structures are equivalent) and which can therefore easily be derived from the prior art.

Independent claims 1, 9 and 11 therefore fail to satisfy PCT Article 33(3).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 24 JUN 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P26481/WOSE	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02922	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20.03.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D221/20		
Anmelder BIOFRONTERA DISCOVERY GMBH		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

EPO - DG 1



Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

23. 07. 2004

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

38

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M Tel. +49 89 2399-7364 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02922

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-106 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 1-11 (teilweise); 12-14

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-11 (teilweise) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 12-14 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 4,5,7,8

Nein: Ansprüche 1-3,6,9-11

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-11

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-11

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

III-1. Der Recherchebericht wurde nur für Ansprüche 1-11 erstellt, da auf eine entsprechende Aufforderung hin (mangelnde Einheitlichkeit) keine zusätzlichen Recherchegebühren bezahlt wurden. Die vorliegende Prüfung beschränkt sich daher ebenfalls auf die Ansprüche 1-11 (vgl. Regel 66.1(e) PCT).

III.2. Die Beschreibung offenbart Methoden, wie am Fredericamycingerüst durch Oxidation des Pentenylrests am Ring A über den Aldehyd Gruppen für R2 eingeführt werden können, die mit Aldehyden konsensieren (Hydrazine, Phosphoniumsalze etc.) bzw. wie nach Oxidation des Aldehyds zur Säure oder Reduktion zur Hydroxymethylenverbindung entsprechende Gruppen angeknüpft werden können. Im Gegensatz dazu bezieht sich Anspruch 1 aber auf viele Reste R2, die offenbar weder mit dieser Methode, noch mit den aus dem Stand der Technik bekannten Methoden zur Derivatisierung von Fredericamycin A eingeführt werden können (z. B. Arylreste, Alkylarylreste, Heteroarylreste, Cycloalkylreste, alle über (CH₂)_r angeknüpften Reste für r ungleich 0 etc.). In dieser Beziehung wird die Offenbarung in der Anmeldung als unzureichend angesehen (Art. 5 PCT). Die folgende Prüfung bezieht sich daher nur auf Verbindungen mit Resten R2, die durch die offenbarten oder im Stand der Technik bekannten Methoden herstellbar sind.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1. Stand der Technik

- D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 203 (C-360), 16. Juli 1986 (1986-07-16) -& JP 61 044868 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 4. März 1986 (1986-03-04)
- D2: US-A-5 166 208 (KELLY THOMAS R ET AL) 24. November 1992 (1992-11-24) in der Anmeldung erwähnt
- D3: US-A-4 584 377 (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22. April 1986 (1986-04-22) in der

Anmeldung erwähnt

- D4: US-A-4 673 678 (MISRA RENUKA) 16. Juni 1987 (1987-06-16) in der Anmeldung erwähnt
- D5: LATHAM M D ET AL: 'INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A' CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 24, Nr. 3, 1989, Seiten 167-171, XP001087670 ISSN: 0344-5704

V-1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

D1 offenbart antitumoraktive Fredericamycinderivate (siehe Verbindungen I), die durch Proviso vom Anspruch 1 ausgenommen sind. D2 offenbart Verbindungen, bei denen die Methoxygruppe im Ring F durch Amino- oder Sulfogruppen ersetzt wurde (siehe z. B. Tabelle 2). Die Ansprüche von D2 überlappen mit den vorliegenden Ansprüchen, da sich die Definition von R14 (siehe Anspruch 1 von D2) auf C1-C8-Alkyl bezieht, während im Proviso nur Verbindungen von C1-C6-Alkyl ausgenommen werden. Der überlappende Bereich wird als neuheitsschädlich für vorliegende unabhängige Ansprüche 1, 9 und 11 angesehen. D3/D4 offenbaren Verbindungen, die unter das Proviso in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung fallen. D5 bezieht sich auf die topoisomeraseinhibierende Wirkung von Fredericamycin A.

Die unabhängigen Ansprüche 1, 9 und 11 erfüllen daher nicht Art. 33(2) PCT.

V-3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Der Anmelder hat sich offenbar zur Aufgabe gestellt, weitere antitumoraktive Fredericamycinderivate bereitzustellen. Dabei wurden vornehmlich die als R2/R3/R7 bezeichneten Reste gegenüber dem Naturstoff modifiziert. Die beschriebenen Modifikationen von R7 sind aus D2 bekannt. Ebenso ist aus D1-D4 die Hydrierung von R2 zum Alkylrest bekannt. Die in den Beispielen in der Beschreibung synthesesitierten, hauptsächlich aus dem Aldehyd durch Kondensation erhaltenen Verbindungen werden mit ihrer antitumoralen Aktivität von D1-D5 nicht nahegelegt. Allerdings umfassen die Ansprüche (soweit klar und offenbart, vgl. Punkt III) auch Verbindungen, die viel näher am Stand der Technik als an den offenbarten Beispielen liegen (man beachte etwa, dass das Proviso in Anspruch 1 für die Formeln

Ia und Ib unterschiedlich formuliert ist, obwohl die Äquivalenz der beiden Strukturen aus dem Stand der Technik, z. B. aus D3, bekannt ist) und die daher auf naheliegende Weise aus dem Stand der Technik abgeleitet werden können.

Die unabhängigen Ansprüche 1, 9, und 11 erfüllen daher nicht Art. 33(3) PCT.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.